

论著 · 临床研究

# 成都地区 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血基因携带合并妊娠患者的基因型及表现型分析<sup>\*</sup>

王 慧, 李 贝, 肖雪莲, 童 闻, 韩 笑, 马 健<sup>△</sup>  
(四川锦欣妇女儿童医院检验科, 四川成都 610000)

**摘 要:**目的 探讨四川成都地区  $\beta$  珠蛋白生成障碍性贫血(原名地中海贫血, 简称地贫)基因携带合并妊娠患者的基因型及表现型参数差异。方法 选取 2016 年 3 月至 2017 年 6 月在该院建档的 320 例  $\beta$  地贫基因携带合并妊娠的患者。对所有患者进行血常规、碱性血红蛋白电泳、地贫常规  $\beta$  基因检测, 并对各组数据进行统计学分析。结果  $\beta$  杂合突变 306 例, 共有 10 种突变类型; 合并  $\alpha$  地贫的  $\beta$  突变 14 例, 有 6 种不同组合。各组突变在血常规参数, 如平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)、血红蛋白浓度(Hb)值均表现出一定的差异性。每种突变的异常条带发生率也不同, 而  $\beta$  EM 突变电泳结果均含有异常带。CAP+40-+43(简称 CAPM)突变的临床表现不明显, 容易漏诊。结论 成都地区地贫基因的携带有一定的地区特异性, 应在初筛中有针对性的检查, 进而做好产前诊断, 降低重型地贫患儿出生率。

**关键词:**  $\beta$  珠蛋白生成障碍性贫血; 基因型; 血常规; 表现型

**DOI:**10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2019. 02. 013

**中图法分类号:**R556; R715. 2

**文章编号:**1673-4130(2019)02-0177-04

**文献标识码:**A

## Genotypic and phenotypic analysis of pregnant women with $\beta$ -thalassemia gene carrying in Chengdu area<sup>\*</sup>

WANG Hui, LI Bei, XIAO Xuelian, TONG Wen, HAN Xiao, MA Jian<sup>△</sup>  
(Department of Clinical Laboratory, Sichuan Jinxin Women's and Children's Hospital, Chengdu, Sichuan 610000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the differences in genotypes and phenotypic parameters of  $\beta$ -thalassemia gene carriers in pregnant women's from Chengdu, Sichuan Province. **Methods** Totally 320 pregnant women's with  $\beta$ -thalassemia gene from March 2016 to June 2017 in our hospital were selected. Routine blood tests, alkaline hemoglobin electrophoresis and routine analysis of  $\beta$ -thalassemia were performed on all the cases. Statistical analysis was performed on the data of each group. **Results** There were 306 cases of heterozygous  $\beta$  mutations and 10 types of mutations, among which 14 cases of  $\alpha$ -thalassemia combined had 6 types of mutations. The mutations of MCV, MCH, MCHC, and Hb in the routine blood tests of each group showed some differences. The incidence of abnormal bands was also different for each mutation, and the hemoglobin electrophoresis results of  $\beta$  EM mutations contained abnormal bands. However, the clinical manifestations of CAPM mutations were not obvious and easily missed. **Conclusion** There is a certain regional specificity in  $\beta$  thalassemia gene carrying in Chengdu area. Targeted examination in the preliminary screening and prenatal diagnosis should be conducted so as to reducing the birth rate of children's with severe thalassemia.

**Key words:**  $\beta$ -thalassemia; genotype; blood routine; phenotype

$\beta$  珠蛋白生成障碍性贫血(原名地中海贫血, 简称地贫)是世界上最常见的单基因遗传性疾病之一, 是由于第 11 号染色体的  $\beta$  珠蛋白基因簇发生缺失或点突变导致血红蛋白链合成缺失或不足, 从而引起的以贫血为主要表现的溶血性疾病。目前世界上已发现超过 200 种  $\beta$  珠蛋白基因变异, 国内已报道的有 46 种

突变型和 5 种缺失型。 $\beta$  地贫表型变化的严重程度与其  $\beta$  基因型相关, 根据表型不同分为  $\beta$  贫血基因携带者、中间型和重型。重型  $\beta$  地贫的溶血和无效造血目前尚无确切有效的、普及的根治方法, 患者只能依赖规律输血和应用铁螯合剂维持生命, 如不治疗多会在青少年期死亡。造血干细胞移植虽为根治的主要方

<sup>\*</sup> 基金项目: 四川省医学会科研课题资助项目(S16014)。

作者简介: 王慧, 女, 技师, 主要从事分子遗传相关研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 610500025@qq. com。

本文引用格式: 王慧, 李贝, 肖雪莲, 等. 成都地区  $\beta$  珠蛋白生成障碍性贫血基因携带合并妊娠患者的基因型及表现型分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(2): 177-180.

法,但手术要求高,配型难,费用巨大,给患者家庭及社会均带来沉重负担。面对这一世界公认的公共卫生问题,目前有效预防  $\beta$  地贫的方法是通过产前筛查,对筛查高风险的胎儿进行产前诊断,从而阻止重症胎儿的出生。 $\beta$  地贫高发于地中海沿岸地区及东南亚一带,我国地贫主要集中在两广、海南、福建及云贵川等南方地区<sup>[1-4]</sup>。四川成都地区作为地贫高发地,人群中  $\beta$  地贫基因携带率虽高,但流行病学调查、产前筛查及产前诊断工作才开始在基层普及。为了了解四川成都地区  $\beta$  地贫合并妊娠患者的表型与基因型特点,本文对 2016 年 3 月至 2017 年 6 月来本院建档并确诊为  $\beta$  地贫的孕妇进行研究分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 3 月至 2017 年 6 月来本院建档并确诊为  $\beta$  地贫的孕妇作为研究对象,年龄(28.0±4.5)岁,孕 8~15 周,均为汉族人。所有研究对象能自主表达意愿,并签署相关知情同意书,排除缺铁性贫血及其他贫血疾病、严重器官疾病及严重精神性疾病。

1.2 方法

1.2.1 血常规分析 抽取受试者外周静脉血 4 mL [乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝]待检。所有标本在采集后 12 h 内用迈瑞 BC-6900 全自动血细胞分析仪进行血常规检测,严格按照说明书操作。

1.2.2 碱性血红蛋白电泳 所有标本在采集后 24 h 内用海伦娜 SPIFE3000 进行碱性血红蛋白电泳检测,严格按照说明书操作。

1.2.3 地贫基因分析 所有标本在采集后 24 h 内用  $\beta$  地贫基因检测试剂盒(亚能生物技术有限公司)进行反向斑点杂交法基因检测分析 17 种常见  $\beta$  地贫基因 [CD17、CD41-42、IVS-II-654、 $\beta$  EM、TATAbbox-28、CD71-72、CD43、TATAbbox-29、CD27-28、CAP+40+43(以下简称为 CAPM)、IVS-I-1、CD31、TATAbbox-32、TATAbbox-30、CD14-15、Int 和 IVS-I-5],所有标本严格按照说明书操作。

1.3 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK- $q$  检验,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 320 例患者各基因型构成情况 320 例阳性标本中有 306 例单独  $\beta$  基因杂合突变和 14 例合并  $\alpha$  地贫的  $\beta$  突变,分别分析如下。

2.1.1 单独  $\beta$  基因杂合突变型构成情况 306 例单独  $\beta$  基因杂合突变共包括 10 种突变类型,其中,占前 3 位的突变分别为 CD17(101 例,占 33.01%),CD41-42(74 例,占 24.18%),IVS-II-654(68 例,占 22.22%),前 3 种共占突变的 79.41%;前 6 种突变

(CD17、CD41-42、IVS-II-654、 $\beta$  EM、TATAbbox-28、CD71-72)占突变的 95.42%。按基因型分成 CAPM 组、 $\beta$  EM 组(简称为 E 组)、TATAbbox-29 组(简称为-29组)、TATAbbox-28 组(简称为-28 组)、CD27-28 组(简称为 27-28 组)、IVS-II-654 组(简称为 654 组)、CD41-42 组(简称为 41-42 组),CD43 组(简称为 43 组)、CD17 组(简称为 17 组)和 CD71-72 组(简称为 71-72 组),共 10 个组。见图 1。

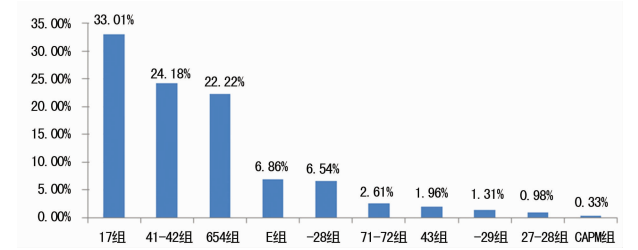


图 1 单独  $\beta$  基因杂合突变型构成情况

2.1.2 合并  $\alpha$  地贫的  $\beta$  突变型构成情况 14 例合并  $\alpha$  地贫的  $\beta$  突变中,有 6 种不同组合,分成 6 组,见图 2。

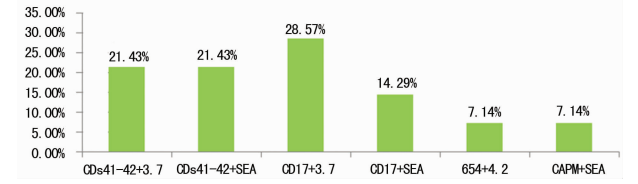


图 2 合并  $\alpha$  地贫的  $\beta$  突变型构成情况

2.2 各组碱性血红蛋白(Hb)电泳结果的比较

2.2.1  $\beta$  基因杂合突变异常带与 A2 值分析 在 306 例  $\beta$  基因杂合突变标本中,A2 异常者为 306 例,其中 A2 值大于参考值上限(3.50%)的为 284 例(占 92.8%),A2 值小于参考值下限(2.50%)的为 1 例(占 0.3%),未测得 A2 值的 21 例(占 6.9%)。值得注意的是,未测得 A2 值的 21 例标本突变类型均为  $\beta$  EM,由于其出现异常带且异常带的位置与 A2 值位置太靠近,用本实验室现有方法无法区分,因此无法测得 A2 值,见表 1。根据数据分析,E 组均发生异常条带,此外,17 组、41-42 组、65 组 4、-28 组、27-28 组也发生异常条带表型。

2.2.2  $\beta$  基因合并  $\alpha$  基因突变型 A2 值 14 例合并  $\alpha$  地贫的  $\beta$  突变标本中,A2 异常者为 14 例,其中 A2 值大于参考值上限(3.50%)的为 13 例(占 92.9%),A2 值正常(2.50%~3.50%)的为 1 例(占 7.1%),均无异常条带。见表 2。

2.3 各组血常规参数比较

2.3.1  $\beta$  基因杂合突变标本平均红细胞体积(MCV)分析 E 组的 MCV 显著高于除 CAPM 外的其他组,-29 组、-28 组 MCV 显著高于 654 组、41-42 组、43 组、17 组、71-72 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见图 3。

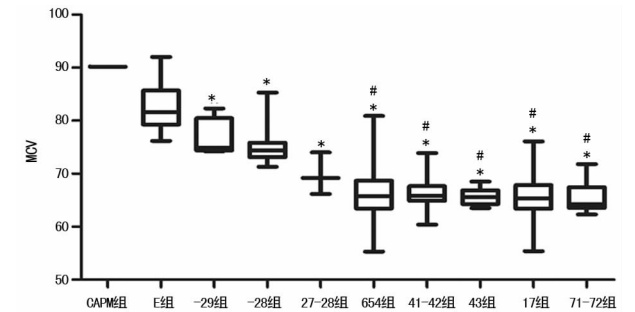
2.3.2  $\beta$  基因杂合突变标本平均红细胞血红蛋白含

量(MCH)分析 E 组及-28 组的 MCH 显著高于除 CAPM 外的其他组,-29 组 MCH 显著高于 43 组和 71-72 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见图 4。

| 表 1 $\beta$ 基因杂合突变异常带与 A2 值分析 |          |                    |           |                            |
|-------------------------------|----------|--------------------|-----------|----------------------------|
| 基因分组                          | <i>n</i> | 异常条带例数( <i>n</i> ) | 异常条带占比(%) | A2 值( $\bar{x}\pm s, \%$ ) |
| 17 组                          | 101      | 3                  | 3.00      | 5.51 $\pm$ 0.82            |
| 41-42 组                       | 74       | 1                  | 1.40      | 5.54 $\pm$ 0.69            |
| 654 组                         | 68       | 5                  | 7.40      | 5.42 $\pm$ 0.81            |
| E 组                           | 21       | 21                 | 100.00    | —                          |
| -28 组                         | 20       | 1                  | 5.00      | 5.50 $\pm$ 1.02            |
| 71-72 组                       | 8        | 0                  | 0.00      | 5.75 $\pm$ 0.44            |
| 43 组                          | 6        | 0                  | 0.00      | 5.87 $\pm$ 0.49            |
| -29 组                         | 4        | 0                  | 0.00      | 5.04 $\pm$ 0.80            |
| 27-28 组                       | 3        | 1                  | 33.33     | 4.53 $\pm$ 0.81            |
| CAPM 组                        | 1        | 0                  | 0.00      | 2.41 $\pm$ 0.00            |

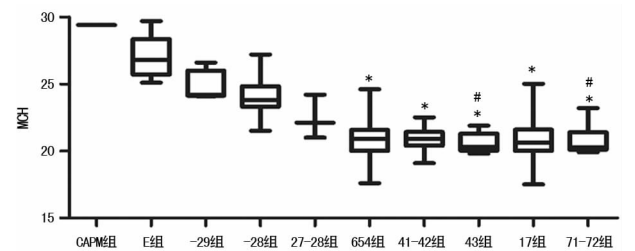
注:—表示因技术原因无法测出

| 表 2 $\beta$ 基因合并 $\alpha$ 基因突变型 A2 值 |          |                    |                            |
|--------------------------------------|----------|--------------------|----------------------------|
| 基因型                                  | <i>n</i> | 异常条带例数( <i>n</i> ) | A2 值( $\bar{x}\pm s, \%$ ) |
| CDs41-42+3.7                         | 3        | 0                  | 5.81 $\pm$ 1.65            |
| CDs41-42+SEA                         | 3        | 0                  | 5.28 $\pm$ 0.43            |
| CD17+3.7                             | 4        | 0                  | 5.61 $\pm$ 1.11            |
| CD17+SEA                             | 2        | 0                  | 5.84 $\pm$ 0.18            |
| 654+4.2                              | 1        | 0                  | 5.40 $\pm$ 0.00            |
| CAPM+SEA                             | 1        | 0                  | 2.61 $\pm$ 0.00            |



注:与 E 组比较, \*  $P<0.05$ ;与-29 组、-28 组比较, #  $P<0.05$

图 3  $\beta$  基因杂合突变标本 MCV 分析

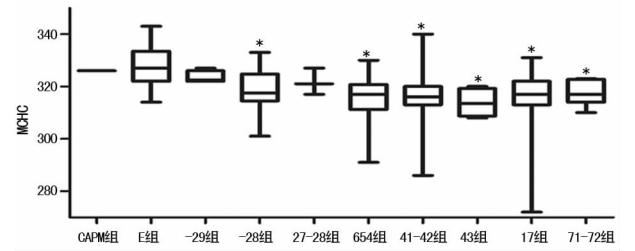


注:与 E 组、-28 组比较, \*  $P<0.05$ ;与-29 组比较, #  $P<0.05$

图 4  $\beta$  基因杂合突变标本 MCH 分析

2.3.3  $\beta$  基因杂合突变标本平均红细胞血红蛋白浓

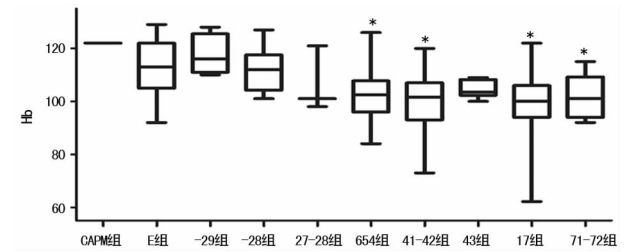
度(MCHC)分析 E 组 MCHC 显著高于-28 组、654 组、41-42 组、43 组、17 组及 71-72 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见图 5。



注:与 E 组比较, \*  $P<0.05$

图 5  $\beta$  基因杂合突变标本 MCHC 分析

2.3.4  $\beta$  基因杂合突变标本 Hb 分析 E 组、-29 组、-28 组的 Hb 显著高于 654 组、41-42 组、17 组及 71-72 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见图 6。



注:与 E 组、-29 组、-28 组比较, \*  $P<0.05$

图 6  $\beta$  基因杂合突变标本 Hb 分析

2.3.5  $\beta$  基因杂合突变标本其他情况分析 在 306 例  $\beta$  基因杂合突变标本中,仅发现 1 例 CAPM 型,MCV 为 90.2 fL, MCH 为 29.4 pg, MCHC 为 326 g/L, Hb 为 122 g/L, A2 为 2.41%。该样本无常规  $\beta$  地贫的小细胞低色素性贫血的血液学表现,在初筛的时候容易漏诊,值得注意。且 A2 的值不升高,与其他  $\beta$  地贫杂合突变明显升高不同,需要进一步了解原因。

2.3.6 14 例合并  $\alpha$  地贫的  $\beta$  突变标本其他情况分析 14 例合并  $\alpha$  地贫的  $\beta$  突变标本中,虽有 6 种不同组合,但由于标本数量较少,统计分析困难,以各项血常规指标区间分析:MCV 67.8~76.4 fL, MCH 21.2~24.4 pg, MCHC 307~326 g/L, Hb 94~119 g/L。该组标本均表现出血常规的小细胞低色素性,但贫血情况不明显,在初筛的时应注意。

3 讨 论

地贫是临床常见的遗传性溶血性贫血,世界人口携带率约为 1.5%,每年有 20 万以上的新生儿携带此基因出生。据报道,我国南方地区  $\beta$  地贫的平均携带率为 1.00%~7.00%,而广西地区高达 6.43%,四川地区携带率 2.18%,各民族间  $\beta$  携带率有一定差异,海南黎族人群的携带率高达 8.00%~11.60%<sup>[2]</sup>。近年由于社会发展人口流动,各区域之间人群携带率可能发生变化。

$\beta$  地贫的基因缺陷以点突变为主,本研究检出的

10 种突变类型,均在国内已报道的 46 种突变类型中。其中,本研究中占前 3 位的突变分别为 CD17、CD41-42 及 IVS-Ⅱ-654,前 3 种共占突变的 79.41%;前 6 种突变(CD17、CD41-42、IVS-Ⅱ-654、 $\beta$ EM、TATAb<sub>ox</sub>-28、CD71-72)占突变 95.42%。这与重庆、两广、泸州、贵州、云南等地报道,差异有统计学意义( $P<0.05$ )<sup>[6-11]</sup>,说明地贫的基因型分布有明显的地域差异。针对这些常见类型进行有效的婚前、孕前检查,可以有效降低重型  $\beta$  地贫患儿的出生率。此外,合并  $\alpha$  地贫的  $\beta$  突变在此次研究中占比 4.4%,此类孕妇虽然临床表型有所改善,但生产中型或重型地贫患儿的概率更大。因此,建议此类人群以家庭为单位进行地贫筛查、产前诊断,从而减少中型或重型地贫患儿出生。

目前血常规参数和 Hb 电泳被联合作为地贫筛查的重要指标。因地域差异各地采用不同的方法和指标,但相同的是需排除同样表现为小细胞低色素性缺血性贫血(IDA)<sup>[12-13]</sup>。目前,我国推荐的地贫初筛标准为  $MCV<80\text{ fL}$ 、 $MCH<27\text{ pg}$ <sup>[14]</sup>。然而,有研究发现地贫基因携带者中有  $MCV>80\text{ fL}$  的情况<sup>[15]</sup>。本次研究的 320 例  $\beta$  地贫阳性样本中,有 19 例  $MCV>80\text{ fL}$ ,占 5.9%。有 13 例  $MCH>27\text{ pg}$ ,占 4.0%。提示全国范围的地贫初筛标准范围可能稍窄, $\beta$  地贫的人群携带率可能更高。行业内普遍将血红蛋白 A2(HbA<sub>2</sub>)升高或血红蛋白 F(HbF)升高或出现异常带作为  $\beta$  地贫发生的必要表现,因此,对 Hb 结果阴性的患者做出不携带此基因的判断。本研究结果发现,5 例(占 1.6%) $\beta$  地贫杂合突变,其 HbA<sub>2</sub> 不升高甚至有 1 例低于正常范围。这提示仍然存在一些 HbA<sub>2</sub> 不升高的  $\beta$  地贫携带者,在做报告解释和遗传咨询时应该注意,对配偶一方已确诊为  $\beta$  地贫携带者的,另一方在做地贫初筛和确诊时更应多重考虑。另外,血液学表型与  $\beta$  地贫突变型别有一定关系,可以联合考虑。

4 结 论

四川地区的  $\beta$  地贫基因携带率较高,存在多种突变类型。应针对地区分布特点,开展常规的地贫筛查。对筛查阳性的病例进行针对性的基因检测,从而从患者优生优育的角度做好遗传咨询是防治  $\beta$  地贫的有效策略。

参考文献

[1] 李永莉,王丹妹,催开媚,等.妊娠合并地中海贫血与弓形

体病相关性的临床分析[J].中国妇幼保健,2015,30(4):517-518.

[2] 徐湘民.珠蛋白生成障碍性贫血预防控制操作指南[M].北京:人民军医出版社,2011:25-30.

[3] KWONG Y L,HA S Y,CHAN V. Hematological practice in HongKong,China[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2016,30(2):445-456.

[4] 刘兴梅,苏莉,李贵芳,等.贵州地区重型  $\beta$  地中海贫血基因突变类型分析[J].贵阳医学院学报,2014,41(4):407-409.

[5] 杜伟,欧阳小峰,甘承文,等.重庆地区 8 024 例地中海贫血筛查结果及地贫基因型分析[J].重庆医科大学学报,2014,3(5):694-697.

[6] 周玉玲,何淑贞,蒲育栋.东莞地区育龄妇女地中海贫血分子流行病学调查[J].广东医学,2012,33(13):2002-2003.

[7] 刘玲,蒋玮莹,许世艳,等.广东地区地中海贫血致病基因的基因型及  $\beta$  珠蛋白基因多态性研究[J].中华血液学杂志,2013,34(7):595-599.

[8] 刘富华,贾艺聪,陈洁晶,等.广西地区 13 589 例地中海贫血筛查结果及基因突变类型分析[J].临床血液学杂志,2015,28(6):966-969.

[9] 玉玲,雷力民,黄伟.2 650 例育龄期妇女地中海贫血的筛查结果分析[J].重庆医学,2014,43(31):4232-4234.

[10] 陈红英,邹艳,刘春艳,等.四川泸州地区贫血患儿地中海贫血筛查和基因诊断结果分析[J].中国儿童保健杂志,2013,21(11):1139-1141.

[11] 葛世军,禹崇飞,杨必清,等.云南省德宏地区 154 例地中海贫血的基因型研究[J].中华临床医师杂志,2014,8(3):385-390.

[12] COUSENS N E,GAFF C L,DELATYCKI M B,et al. Prenatal  $\beta$ -thalassemia carrier screening in Australia: healthcare professionals' perspectives of clinical practice [J]. Prenat Diagn,2014,34(3):246-250.

[13] LIN M,WEN Y F,WU J R,et al. Hemoglobinopathy: molecular epidemiological characteristics and health effects on Hakka people in the Meizhou region, southern China[J]. PLoS One,2013,8(2):e55024.

[14] 胡青萍,彭忠胜,催俏梅,等.茂名市电白地区地中海贫血患者血液学指标和基因型分析[J].中国优生与遗传杂志,2015,23(4):34-35.

[15] MA E S,CHAN A Y,HA S Y,et al. Thalassemia screening based on red cell indices in the Chinese[J]. Haematologia,2001,86(12):1310-1311.

(收稿日期:2018-06-28 修回日期:2018-10-14)